

"Trypanosomatidés 2012: du terrain au laboratoire", Institut Pasteur de Paris, 26-27 novembre 2012, Paris, France.

Présentation invitée.

Le sécrétome : clef moléculaire des dialogues et conflits entre le trypanosome et son hôte ?

Philippe Holzmüller

CIRAD UMR InterTryp, CIRAD Montpellier, 34394 Montpellier

La position extracellulaire des trypanosomes dans le sang fait des facteurs excrétés-sécrétés (sécrétome) l'un des éléments essentiels du dialogue moléculaire que le parasite établit avec son hôte mammifère (homme ou animal). Chaque sous-espèce de trypanosome est associée à une pathologie particulière : « Maladie du sommeil » (humains) pour *Trypanosoma brucei gambiense/rhodesiense*, « Surra » (dromadaires) et « Durina » (équins d'Amérique Centrale) pour *T. evansi*, « Dourine » pour *T. equiperdum*, « Nagana » (bovins africains pour *T. b. brucei* ou *T. congolense*). Malgré cette diversité, les trypanosomes ont développé des déterminants stratégiques communs, et une conséquence physiopathologique de l'infection est la déstructuration des populations cellulaires des organes lymphoïdes de l'hôte par processus apoptotique, tout du moins dans le modèle expérimental murin de laboratoire. Cette modulation paracrine de fonctions immunologiques et métaboliques de l'hôte illustre l'importance du sécrétome dans la stratégie parasitaire, et nous avons montré que le sécrétome était capable de reproduire in vitro, au moins partiellement, l'effet immunomodulateur des trypanosomes sur les cellules de l'hôte en culture, et qu'il était associé aux caractères de virulence et pathogénicité de la souche dont il était issu. Lors de l'analyse bioinformatique des constituants du sécrétome, il est apparu que le trypanosome utilise plusieurs voies d'exportation. En effet, les protéines porteuses d'un peptide signal des voies de sécrétion représentent moins d'un quart des protéines identifiées, la majorité des protéines étant prédites ab initio pour être exportée par une voie non-classique (sans peptide signal), et certaines présentant même des signatures virtuelles de type bactérien. L'ensemble des résultats obtenus jusqu'ici démontrent la complexité moléculaire, mécanistique et dynamique du sécrétome des trypanosomes et confortent son rôle comme outil de détournement des fonctions cellulaires de l'hôte, participant ainsi aux phénomènes d'immunosuppression observés au cours de l'infection.